

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

rispéridone

OKEDI 75 mg et 100 mg,**poudre et solvant pour suspension injectable à libération
prolongée**

Mise à disposition d'un hybride

Adopté par la Commission de la transparence le 7 décembre 2022

- Schizophrénie
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale.

Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la spécialité de référence RISPERDAL 4 mg (risperidone) comprimé pelliculé.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie. Ils sont utilisés dans le traitement de la phase aiguë et en traitement d'entretien dans la prévention des rechutes.

Le choix de l'antipsychotique tient compte de la réponse aux traitements reçus antérieurement, du profil de tolérance des antipsychotiques et de la susceptibilité individuelle du patient aux effets indésirables. Les antipsychotiques de seconde génération sont recommandés en première intention car ils disposent d'une meilleure tolérance que celle des antipsychotiques de première génération. La monothérapie antipsychotique doit être privilégiée.

Un abord multidimensionnel des patients souffrant de schizophrénie est nécessaire. Les traitements médicamenteux doivent être associés à des psychothérapies individuelles ou de groupe, à des prises en charge institutionnelles ou familiales et à des interventions sociales.

La prescription d'une forme injectable longue durée d'action peut être envisagée lorsque le patient exprime une préférence pour ce type de traitement et/ou lorsque des difficultés de maintien de

l'observance sont présents chez les patients suffisamment stabilisés par traitement oral lors de la phase initiale du traitement.

Place d'OKEDI (rispéridone) dans la stratégie thérapeutique :

Les spécialités OKEDI (rispéridone LP) poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée constituent une alternative thérapeutique dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« OKEDI est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale. »
SMR	IMPORTANT
ISP	OKEDI (risperidone) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
ASMR	Compte-tenu : – des données d'efficacité reposant uniquement sur une étude réalisée <i>versus</i> placebo en traitement de la rechute aiguë de la schizophrénie ayant par ailleurs plusieurs limites soulevées (population d'analyse sélectionnée, posologie de la titration en rispéridone chez les patients naïfs différente de celle validée par le RCP, taux d'attrition importants...), – de l'absence de données d'efficacité <i>versus</i> comparateur actif permettant de positionner le médicament dans la stratégie thérapeutique, dans un contexte où les autres alternatives thérapeutiques en forme à libération prolongée pouvant être administrées chez les patients pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale (i.e., rispéridone LP injection bimensuelle ou paliperidone LP) ont démontré leur non-infériorité <i>versus</i> comparateur actif, mais prenant en compte : – la bioéquivalence établie avec la spécialité de référence RISPERDAL 4 mg (risperidone) comprimé pelliculé, – le profil de tolérance connu de la rispéridone, – l'intérêt à disposer de formulations galéniques permettant un schéma d'administration différent, la Commission considère que OKEDI (risperidone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence RISPERDAL 4 mg (risperidone) comprimé pelliculé.
Place dans la stratégie thérapeutique	Les spécialités OKEDI (risperidone LP) poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée constituent une alternative thérapeutique dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale.
Population cible	L'introduction de OKEDI (risperidone) dans la stratégie thérapeutique de la schizophrénie n'est pas de nature à modifier la population cible des patients pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont déjà été établies avec la rispéridone orale et relevant d'un traitement par rispéridone injectable.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indication	6
3. Posologie	6
4. Besoin médical	8
5. Comparateurs cliniquement pertinents	10
5.1 Médicaments	10
5.2 Comparateurs non médicamenteux	12
6. Analyse des données disponibles	13
6.1 Efficacité	13
6.2 Qualité de vie	21
6.3 Tolérance	21
7. Résumé & discussion	23
8. Place dans la stratégie thérapeutique	26
9. Conclusions de la Commission	26
9.1 Service Médical Rendu	26
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	27
9.3 Population cible	28
10. Recommandations de la Commission	28
11. Informations administratives et réglementaires	28

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Décembre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités OKEDI 75 mg et 100 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée indiquées dans le traitement de la schizophrénie **chez les adultes pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale**.

Ces spécialités ont été approuvées par procédure centralisée le 14 février 2022 et sont des hybrides de la spécialité de référence RISPERDAL (rispéridone) comprimé pelliculé 4 mg qui a obtenu une AMM en France via procédure de reconnaissance mutuelle le 2 mai 1995. Cette spécialité est actuellement prise en charge (dernier avis de renouvellement d'inscription de la CT du 16 mars 2016¹) et générique.

Les spécialités hybrides OKEDI (rispéridone) diffèrent de la spécialité de référence RISPERDAL (rispéridone) comprimé pelliculé 4 mg de par :

- leur indication restreinte par rapport à celle de la spécialité de référence².
- la forme pharmaceutique et la voie d'administration associée (forme injectable intramusculaire avec une fréquence d'administration **tous les 28 jours**)
- le dosage

Les spécialités OKEDI (rispéridone) contiennent de la rispéridone dans un système de délivrance en suspension présentant un processus d'absorption combiné. **Ce système de délivrance ne nécessite pas l'administration concomitante de rispéridone par voie orale.**

A noter qu'il existe actuellement une spécialité en forme injectable intramusculaire à libération prolongée (RISPERDALCONSTA L.P – rispéridone) sous trois dosages (25 mg/2ml, 37,5 mg/2 ml et 50 mg/2ml) avec une fréquence d'administration **bimensuelle**. Ces spécialités disposent d'un libellé d'AMM différent de celui de l'hybride concerné par le présent avis à savoir en traitement d'entretien de la schizophrénie **chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux**. Concernant les patients naïfs de rispéridone à l'instauration du traitement, le RCP précise qu'il est recommandé d'établir la tolérance avec de la rispéridone orale avant de débiter le traitement par RISPERDALCONSTA L.P. Ces spécialités sont également génériques.

Pour rappel, dans son avis de renouvellement d'inscription du 16 mars 2016¹, la Commission a maintenu :

- pour RISPERDAL (rispéridone) : un service médical rendu (SMR) important dans le traitement d'entretien de la schizophrénie

1 HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à RISPERDAL et RISPERDALCONSTA L.P en date du 16 mars 2016 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15002_RISPERDAL-RISPERDALCONSTA_PIS_RI_Avis1_CT15002.pdf

2 Pour rappel, les indications de RISPERDAL comprimé pelliculé 4 mg (rispéridone) sont les suivantes :

- RISPERDAL est indiqué dans le traitement de la schizophrénie.
- RISPERDAL est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires.
- RISPERDAL est indiqué dans le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient lui-même ou les autres.
- RISPERDAL est indiqué dans le traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV, chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique. [...].

- pour RISPERDALCONSTA L.P. (rispéridone) : un service médical rendu (SMR) important dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux.

2. Indication

« OKEDI est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale. »

3. Posologie

« OKEDI doit être administré **tous les 28 jours** par injection intramusculaire (IM).

OKEDI doit être instauré en fonction du contexte clinique du patient :

Patients ayant précédemment répondu à la rispéridone et qui sont actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux (symptômes psychotiques légers à modérés)

Chez les patients stabilisés avec de la rispéridone orale, le relais par OKEDI peut être effectué sans ajustement de la posologie préalable.

Chez les patients stabilisés par d'autres antipsychotiques oraux (autres que la rispéridone), la dose de rispéridone orale doit être ajustée avant l'instauration du traitement par OKEDI. La durée de la période de titration doit être suffisamment longue (au moins 6 jours) pour permettre de confirmer la tolérance et la réponse à la rispéridone.

Patients n'ayant jamais été traités par de la rispéridone orale

Chez les patients candidats à un traitement par OKEDI n'ayant PAS reçu de traitement antérieur par rispéridone, il convient de confirmer la tolérance et la réponse à la rispéridone avec une période de traitement par rispéridone oral avant l'instauration du traitement par OKEDI. La durée de la période de titration de la dose recommandée est d'au moins 14 jours.

Relais de la rispéridone orale par OKEDI

Les doses recommandées de rispéridone orale et d'OKEDI nécessaires pour maintenir une exposition similaire à la fraction active à l'état d'équilibre sont les suivantes :

Dose antérieure de rispéridone orale de 3 mg/jour – relais par OKEDI 75 mg suspension injectable tous les 28 jours

Dose antérieure de rispéridone orale ≥ 4 mg/jour – relais par OKEDI 100 mg suspension injectable tous les 28 jours

OKEDI doit être instauré environ 24 heures après la dernière dose de rispéridone orale. La dose d'OKEDI pourra être ajustée tous les 28 jours. Une dose d'entretien de 75 mg d'OKEDI tous les 28 jours est généralement recommandée. Toutefois, certains patients sont susceptibles de bénéficier d'une dose de 100 mg d'OKEDI tous les 28 jours, en fonction de la réponse clinique du patient et de sa tolérance au traitement. **Aucune dose de charge ni aucune dose supplémentaire de rispéridone orale ne sont recommandées lors de l'utilisation d'OKEDI.**

Relais de la rispéridone de longue durée d'action administrée en injections bimensuelles par OKEDI

Lors du relais de la rispéridone de longue durée d'action administrée en injections bimensuelles par OKEDI, le traitement par OKEDI doit débuter à la place de la prochaine injection planifiée de rispéridone de longue durée d'action administrée en injections bimensuelles (c'est-à-dire, deux semaines après la dernière injection de rispéridone d'action prolongée par injection bimensuelle). Le traitement par OKEDI doit ensuite être poursuivi à intervalles de 28 jours. Aucun traitement concomitant par rispéridone orale n'est recommandé.

Lors du relais par OKEDI chez des patients antérieurement stabilisés avec de la rispéridone de longue durée d'action administrée en injections bimensuelles, la dose recommandée pour maintenir une exposition similaire à la fraction active à l'état d'équilibre est la suivante :

Rispéridone 37,5 mg de longue durée d'action deux fois par mois relais par OKEDI 75 mg suspension injectable tous les 28 jours

Rispéridone 50 mg de longue durée d'action deux fois par mois relais par OKEDI 100 mg suspension injectable tous les 28 jours

Relais d'OKEDI par la rispéridone orale

En cas de reprise du traitement par la rispéridone orale après un traitement par OKEDI suspension injectable, il convient de prendre en considération les caractéristiques de libération prolongée de la formulation d'OKEDI. De manière générale, il est recommandé de commencer le traitement par la rispéridone orale 28 jours après la dernière administration d'OKEDI.

Oubli de doses

Éviter l'oubli de doses

Afin d'éviter l'oubli d'une dose administrée à 28 jours, l'injection peut être administrée aux patients jusqu'à 3 jours avant l'échéance de 28 jours. Si l'administration d'une dose est différée d'une semaine, la concentration résiduelle médiane diminue d'environ 50 % pendant cette semaine. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue. En cas de report de la dose, l'injection suivante à intervalle de 28 jours doit être programmée en fonction de la date de la dernière injection.

Populations particulières

Sujets âgés

L'efficacité et la sécurité d'OKEDI chez les sujets âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies pour OKEDI suspension injectable à libération prolongée. OKEDI doit être utilisé avec précaution chez les sujets âgés. [...].

Insuffisance rénale

OKEDI n'a pas été systématiquement étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 89 mL/min), aucun ajustement de la posologie d'OKEDI n'est nécessaire.

OKEDI n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min).

Insuffisance hépatique

OKEDI n'a pas été systématiquement étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Les patients atteints d'insuffisance hépatique présentent une augmentation de la concentration plasmatique de la fraction libre de la rispéridone. [...].

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'OKEDI chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

OKEDI est destiné à être utilisé par voie intramusculaire uniquement et ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée (voir rubriques 4.4 et 6.6 du RCP) ou par toute autre voie. Il doit être administré par un professionnel de santé.

OKEDI doit être administré par injection intramusculaire profonde dans le muscle deltoïde ou fessier à l'aide de l'aiguille stérile appropriée. Pour une administration dans le muscle deltoïde, utiliser l'aiguille de 1 pouce en alternant les injections entre les deux bras. Pour une administration dans le muscle fessier, utiliser l'aiguille de 2 pouces en alternant les injections entre les deux muscles fessiers.

La seringue préremplie de poudre d'OKEDI doit être reconstituée à l'aide de la seringue préremplie de solvant qui l'accompagne, juste avant l'administration par injection.

La reconstitution doit être réalisée conformément aux instructions d'utilisation, voir rubrique 6.6 du RCP. Une reconstitution incorrecte peut nuire à la dissolution de la poudre et, en cas d'administration, un pic de concentration plus élevé de rispéridone dans les premières heures (surdosage) ainsi qu'une ASC plus faible du médicament à pleine dose (sous-dosage) sont possibles. »

4. Besoin médical

La schizophrénie est une maladie psychiatrique caractérisée par la présence, à différents degrés de sévérités, d'idées délirantes, d'hallucinations (symptômes positifs), d'une désorganisation de la pensée et d'un émoussement de la vie psychique, émotionnelle et sociale (symptômes négatifs). Il s'agit d'une maladie fréquente ; elle toucherait environ 0,7 à 1 % de la population mondiale³. Les troubles schizophréniques débutent le plus souvent chez les jeunes adultes (pic d'incidence entre 18 et 25 ans) et touchent autant les hommes que les femmes.

Son étiologie est complexe et repose à la fois sur des facteurs génétiques et socio-environnementaux (stress, consommation de substance psychogène...).

La schizophrénie est une maladie sévère compte tenu du handicap qu'elle entraîne, de l'âge de début (fin de l'adolescence, adulte jeune) et de son retentissement personnel, social, familial ou professionnel. Son évolution est le plus souvent chronique, du fait de symptômes résiduels ou de rechutes, fréquentes dans la maladie. Elle est souvent associée à des comorbidités psychiatriques et somatiques.

Les facteurs de bon pronostic de la maladie sont notamment le sexe féminin, une situation sociale et familiale stable lors du premier épisode psychotique, une prise de conscience de sa maladie et un suivi actif avec les médecins, ou encore une prise en charge rapide dès l'apparition des premiers symptômes psychotiques. D'autres facteurs sont au contraire moins favorables, notamment le sexe masculin, l'isolement social, les antécédents familiaux, une progression rapide des symptômes négatifs, ou encore une longue période de latence avant les premiers soins⁴.

3 INSERM. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrénie>

4 Avis de la Commission du 20 mai 2015. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038113/fr/abilify-abilify-maintena-aripiprazole

La prise en charge de la schizophrénie est globale, associant un traitement pharmacologique et des mesures non médicamenteuses (prise en charge psychologique, mesures d'accompagnement et de réinsertion socio-professionnelle).

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie notamment les antipsychotiques de seconde génération, disposant d'une tolérance meilleure que celle des antipsychotiques de première génération, et étant recommandés en première intention⁵.

Une observance mauvaise ou partielle au traitement est un problème majeur dans la prise en charge à long terme de la schizophrénie, car une des principales causes de rechute. Parmi les facteurs de risque de mauvaise observance sont retrouvés l'acceptation du traitement et de la maladie, la capacité à suivre un traitement et sa complexité, ainsi que ses effets secondaires.

Lors de la phase d'entretien, le choix se fait entre le neuroleptique efficace pris quotidiennement par voie orale ou l'introduction de la molécule identique d'action prolongée par voie injectable. Les antipsychotiques sous forme injectable à action prolongée représentent une option thérapeutique lorsque le patient exprime une préférence pour ce type de traitement et/ou lorsque des difficultés de maintien de l'observance sont présents.

L'arsenal thérapeutique comporte plusieurs antipsychotiques injectable à action prolongée actuellement pris en charge (cf. rubrique « 05. Compareurs cliniquement pertinents » de cet avis)

Il persiste cependant un besoin médical à disposer d'alternatives médicamenteuses à longues durées d'action efficaces et bien tolérées permettant d'améliorer la qualité de vie ainsi que l'observance et l'acceptabilité du traitement. Le besoin médical est donc partiellement couvert.

5 HAS.Guide ALD Schizophrénies. Decembre 2017.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM.

Les CCP de OKEDI (rispéridone) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale.

5.1 Médicaments

Les CCP des spécialités OKEDI (rispéridone) sont les autres antipsychotiques de seconde génération à libération prolongée indiquées dans le traitement d'entretien de la schizophrénie et étant recommandés en première intention car moins pourvoyeurs d'effets indésirables que les antipsychotiques de première génération.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Antipsychotiques de 2nde génération injectable à longue durée d'action						
ABILIFY MAINTENA (ari- piprazole) Otsuka Pharma- ceutical	Oui	ABILIFY MAINTENA est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral. Modalité d'administration : une fois par mois en une seule injection (avec un délai minimal de 26 jours entre deux injections).	20/07/2022 (rééval.)	Important	[...] ABILIFY MAINTENA (aripiprazole), dans le cadre de la stratégie qui consiste à stabiliser le patient par la même molécule orale au préalable, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au palmitate de palipéridone en injection mensuelle (XEPLION) dans la stratégie de traitement d'entretien de la schizophrénie chez des patients ayant été initialement stabilisés sous antipsychotiques oraux dans le respect de leurs AMM respectives	Oui
RISPERDAL CONSTA L.P. et génériques (rispé- ridone) Janssen-Cilag	Oui	RISPERDALCONSTA L.P. est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux Modalité d'administration : une injection intramusculaire toutes les deux semaines	16/03/2016 (renouvel- lement d'inscrip- tion)	Important	Sans objet	Oui
ZYPADHERA et génériques (olan- zapine) Lilly	Non	Traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement	23/09/2009 (inscrip- tion)	Modéré	ZYPADHERA n'apporte pas d'amélioration du service rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients schizophrènes. Cette forme à libération prolongée représente une alternative thérapeutique à un traitement de maintien par olanzapine orale.	Oui

		Modalité d'administration : une injection intramusculaire toutes les deux semaines				
TREVICTA (palipéridone palmitate) Janssen-Cilag	Oui	TREVICTA, injection trimestrielle, est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles de palmitate de palipéridone	05/10/2016 (inscription)	Important	TREVICTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux injections mensuelles de palmitate de palipéridone (XEPLION).	Oui
XEPLION (palipéridone palmitate) Janssen-Cilag	Oui	XEPLION est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone. Chez les patients adultes sélectionnés atteints de schizophrénie et ayant précédemment répondu à la palipéridone ou à la rispéridone orale, XEPLION peut être utilisé sans stabilisation préalable par un traitement oral si les symptômes psychotiques sont légers à modérés et si un traitement injectable à action prolongée est nécessaire Modalité d'administration : une injection intramusculaire mensuelle	01/02/2012 (inscription)	- Important dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone - Insuffisant dans le traitement de la schizophrénie sans stabilisation préalable par un traitement oral	XEPLION n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone	Oui
BYANGLI (palipéridone palmitate) Janssen	Oui	BYANGLI, injection semestrielle, est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles ou trimestrielles de palmitate de palipéridone (voir rubrique 5.1).	09/11/2022 (inscription)	Important dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles ou trimestrielles de palmitate de palipéridone	Compte tenu : - des données de non-infériorité de BYANGLI 700 mg et 1000 mg (injection semestrielle) par rapport à TREVICTA 350 mg et 525 mg (injection trimestrielle), en termes de prévention des rechutes chez des patients peu symptomatiques, sur une période de traitement limitée à 12 mois, - de l'absence de données permettant d'étayer une amélioration de l'observance, de la tolérance et/ou de la qualité de vie des patients, - du besoin médical partiellement couvert par les antipsychotiques déjà disponibles, - de l'absence de données comparatives versus XEPLION 100 mg et 150 mg (injection mensuelle) - de l'absence de doses adaptées aux patients traités par XEPLION 25 mg, 50 mg et 75 mg ou par TREVICTA 175 mg et 263 mg,	Non

la Commission considère que BYANNLI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport à TREVICTA 350 mg et 525 mg dans la prise en charge des patients schizophrènes.

*classe pharmaco-thérapeutique

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Les mesures non médicamenteuses (prise en charge psychologique, mesures d'accompagnement et de réinsertion socio-professionnelle) sont utilisées pour la prise en charge de la schizophrénie.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents des spécialités OKEDI (rispéridone) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

6. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription d'OKEDI (rispéridone) poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée repose essentiellement sur une étude de phase III (PRISMA-3 ou ROV-RISP-2016-01⁶), de supériorité, contrôlée, comparative *versus* placebo, randomisée en double-aveugle, groupes parallèles et multicentrique dont l'objectif principal a été de démontrer la supériorité d'OKEDI (rispéridone) **en termes de réduction des symptômes (score PANSS total⁷) à la semaine 12** chez des patients adultes **atteints de schizophrénie avec exacerbation aigue**. Cette étude comportait également une phase d'extension en ouvert sous OKEDI (rispéridone) jusqu'à 12 mois⁸.

A noter que l'AMM de OKEDI (rispéridone) de type « médicament hybride » a été également obtenue notamment sur la base de deux études comparatives de biodisponibilité (ROV-RISP-2016-02 [BORIS]⁹ et ROVI-RISP-2020-01 [BORIS-2]), réalisées chez des patients médicalement stables atteints de schizophrénie ; les résultats de celles-ci sont rapportés dans le RCP et sont présentés succinctement prenant en compte leurs objectifs ; il s'agissait de deux études de phase 1 de biodisponibilité séquentielle entre OKEDI 100 mg et la rispéridone orale 4 mg chez des patients atteints de schizophrénie stabilisés sous rispéridone orale ; en termes de résultats, le RCP précise que : « *les concentrations plasmatiques lors de l'instauration du traitement par OKEDI (rispéridone) se situaient dans la plage d'exposition observée avec 3 à 4 mg de rispéridone orale. L'exposition à l'état d'équilibre après administration d'une dose de 100 mg d'OKEDI par rapport à une dose de 4 mg de rispéridone orale était plus élevée de 39 % pour l'ASC et de 32 % pour la Cmax et était comparable pour la Cmin* ».

Des simulations basées sur des modélisations pharmacocinétiques de population ont également montré que l'exposition était comparable après administration d'une dose de 75 mg d'OKEDI et de 3 mg de rispéridone orale à l'état d'équilibre. Lors du relais de la rispéridone orale par OKEDI, les expositions prédites à la fraction active ont été dans un intervalle similaire, y compris les concentrations maximales.

6.1 Efficacité

6.1.1 Étude PRISMA-3

Référence	PRISMA36
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03160521
Objectif principal de l'étude	L'objectif principal était de démontrer la supériorité d'efficacité d'OKEDI (rispéridone), poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée par rapport au placebo chez des patients adultes atteints de schizophrénie avec exacerbation aigue en termes de variation moyenne du score PANSS total à la semaine 12.

⁶ Correll CU, Litman RE, Filts Y et al. Efficacy and safety of once-monthly Risperidone ISM in schizophrenic patients with an acute exacerbation. NPJ Schizophr. 2020 ; 6 : 37.

⁷ Le score PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) est une échelle de 30 items qui évalue l'intensité symptomatique des patients atteints de schizophrénie. Elle est divisée en 3 sous-échelles qui évaluent respectivement les symptômes positifs (7 items), les symptômes négatifs (7 items) et la psychopathologie générale (16 items). Chacun de ces 30 items est coté sur une échelle allant de 1 (symptôme absent) à 7 points (symptôme extrêmement intense). Le score global PANSS est donc compris entre 30 (le moins sévère) et 210 (plus haute sévérité)

⁸ Filts Y, Litman RE, Martínez J et al. Long-term efficacy and safety of once-monthly Risperidone ISM in the treatment of schizophrenia: Results from a 12-month open-label extension study. Schizophr Res. 2022 ; 239 : 83-91.

⁹ Carabias L, Llaudó J, Ayani I et al. A phase II study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of Risperidone ISM multiple intramuscular injections once every 4 weeks in patients with schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol. 2018;33:79-87.

Référence	PRISMA36
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, contrôlée, comparative <i>versus</i> placebo, randomisée en double-aveugle, groupes parallèles et multicentrique chez des patients adultes atteints de schizophrénie avec exacerbation aigue. La randomisation a été stratifiée sur le centre d'étude et le score PANSS total à l'inclusion (≥ 95 ou < 95).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1ère patient inclus - dernier patient inclus) : 02/06/2017 – 17/12/2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 08/03/2019 Étude conduite dans 26 centres dans deux pays (Etats-Unis (61 % des patients) et Ukraine (39 % des patients)).
Principaux critères d'inclusion	Critères d'inclusion dans la phase en double-aveugle de l'étude : – patients âgés de 18 à 65 ans – diagnostic de schizophrénie selon les critères DSM-5¹⁰ avec exacerbation aigue – patients ayant déjà eu un bénéfice clinique (amélioration des symptômes de la schizophrénie) déterminé par l'investigateur avec un antipsychotique autre que la clozapine – score total de l'échelle PANSS compris entre 80 et 120 inclus et un score ≥ 4 (modéré ou sévère) à ≥ 2 des items suivants : P1 idées délirantes, P2 désorganisation conceptuelle, P3 activité hallucinatoire et P6 méfiance/persécution. – score CGI-S¹¹ ≥ 4 (modérément malade) Critères d'inclusions dans la phase d'extension en ouvert : - patients ayant terminé l'étude principale et nécessitant un traitement par antipsychotique au long cours - patients stabilisés sous rispéridone orale à des doses d'entretien allant de 4 à 6 mg par jour pendant au moins 4 semaines précédant l'inclusion
Principaux critères de non-inclusion	– antécédents de réponse clinique insuffisante à la rispéridone ou à la palipéridone – antécédents de syndrome malin des neuroleptiques, de dyskinésies et dystonies tardives – amélioration ≥ 20 % du score total de l'échelle PANSS entre la visite de sélection et la première injection – dépendance à l'alcool ou à d'autres substances selon les critères DSM-5 (exceptées le tabac, consommation légère de cannabis et d'alcool) dans les 6 mois précédant l'étude
Traitements étudiés	Au total, l'étude a comporté 4 phases : – une phase de sélection (de 1 à 8 jours)

10DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision) :5ème édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux- texte révisé, publié par l'American Psychiatric Association en 2015.

11 Le score CGI-S (Clinical Global Impression Scale) est une échelle permettant d'évaluer la gravité de l'état clinique du patient sur une échelle de 1 (normal, pas du tout malade) à 7 points (extrêmement malade)

Référence	PRISMA36
	– une randomisation suivie d’une phase de traitement en double-aveugle de 12 semaines – une phase de suivi de 2 semaines – une phase d’extension en ouvert jusqu’à 12 mois (puis 4 semaines de suivi) Les patients ont été randomisés en trois groupes (ratio d’allocation 1 : 1 : 1) pour recevoir tous les 28 jours pendant 12 semaines une injection intramusculaire : – OKEDI (rispéridone) 75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée – OKEDI (rispéridone) 100 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée – placebo TREATMENT PERIOD SCREENING Risperidone ISM 100 mg Risperidone ISM 75 mg Placebo FOLLOW-UP VISIT^a Or ENTER EXTENSION SEGMENT^{b,c} Administer Study Drug: X Study Day: 1 29 57 85 Study Week: 1 4 8 12 ^a Si un patient ne participait pas à la phase d'extension de l'étude, aucune dose supplémentaire du médicament à l'étude n'était administrée à ce patient. ^b Les patients qui ont terminé la phase de traitement en double-aveugle de l'étude ont pu être admissibles à une phase d'extension à long terme de l'étude, au cours de laquelle OKEDI (rispéridone 75 ou 100 MG) a été administré en ouvert toutes les 4 semaines pendant environ 12 mois. Afin de préserver l'aveugle de la phase en double aveugle de l'étude, si un participant entrait dans la phase d'extension à long terme de l'étude avant le verrouillage de la base de données de la phase en double aveugle de l'étude, l'allocation à 75 ou 100 mg de ce patient était encore aveugle au moins jusqu'au verrouillage de la base de données susmentionnée. Les patients qui sont entrés dans la phase d'extension ont commencé à y participer immédiatement après la fin des évaluations et des procédures de fin de traitement prévues à la semaine 12. Les patients qui avaient reçu OKEDI (rispéridone) au cours de la phase en double aveugle de l'étude ont continué à recevoir OKEDI (rispéridone) à la même dose (75 ou 100 mg) dans la phase d'extension ; les patients qui avaient reçu le placebo dans la phase en double aveugle de l'étude ont été assignés au hasard pour recevoir 75 ou 100 mg pendant la phase d'extension. ^c Les patients de novo étaient également éligibles pour participer à la phase d'extension à long terme de l'étude. En cas d'éligibilité, les patients ont été répartis pour recevoir 75 ou 100 mg de OKEDI (rispéridone) toutes les 4 semaines pendant environ 12 mois. Les patients de novo prenant 4 mg/jour de rispéridone par voie orale ont reçu 75 mg de OKEDI (rispéridone) toutes les 4 semaines, et les patients prenant plus de 4 mg/jour jusqu'à un maximum de 6 mg/jour de rispéridone par voie orale ont reçu 100 mg de OKEDI (rispéridone) toutes les 4 semaines.

Référence	PRISMA36
	Lors de la visite de sélection, tous les patients naïfs de rispéridone ont reçu 2 mg/jour de rispéridone orale pendant 3 jours afin de garantir l'absence de réactions d'hypersensibilité avant l'étude. A noter que cette durée de traitement sous rispéridone orale diffère de celle validée par le RCP de OKEDI pour les patients naïfs de rispéridone (titration au moins 14 jours). Les patients ayant été traités antérieurement par la rispéridone n'ont pas reçu de rispéridone orale lors de la sélection et ont débuté directement le traitement par OKEDI (75 mg ou 100 mg) ou le placebo après la randomisation. L'administration supplémentaire de rispéridone orale n'était pas autorisée pendant l'étude. Les patients ont été autorisés à recevoir comme traitement de recours concomitant durant l'étude : des benzodiazépines, des anticholinergiques et du propranolol.
Critère de jugement principal	Variation moyenne du score total PANSS entre l'inclusion et la semaine 12 (population mITT)
Critère de jugement secondaire hiérarchisé	– variation moyenne du score CGI-S entre l'inclusion et la semaine 12
Principaux autres Critères de jugement exploratoires	– score CGI-I moyen à la semaine 12 – ORR (<i>overall response rate</i>) à la semaine 12, défini comme une diminution ≥ 30 % du score total PANSS ou score CGI-I égal à 2 (amélioration) ou 1 (amélioration considérable)
Taille de l'échantillon	Un total de 393 patients (124 randomisés dans chacun des trois groupes) était nécessaire pour comparer la rispéridone au placebo et détecter une différence d'au moins 9 points en termes de variation du score total PANSS entre l'inclusion et la semaine 12 avec un écart type de 20, une taille d'effet de 0,45 une puissance de 90 % et au risque alpha bilatéral de 0,025 pour chaque dose de rispéridone évaluée (75 et 100 mg). Cette estimation a été basée sur l'hypothèse d'un écart-type de 20 points par rapport à l'inclusion et a tenu compte d'un taux d'abandon de 5 %. En raison d'une erreur constatée dans le système interactif IWRS, le double aveugle a été potentiellement compromis pour 43 patients : ces patients ont ainsi poursuivi l'étude mais leurs données ont été exclues des populations d'analyse modifiées. En conséquence, la taille de l'échantillon a été augmentée de 393 à 436 patients. En supposant un pourcentage d'échec de recrutement de 35 %, 671 patients ont dû être recrutés afin de pouvoir randomiser au moins 436 patients. Environ 100 patients de novo devaient être recrutés dans la phase d'extension de l'étude, en plus des patients ayant terminé l'étude PRISMA-3.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse des critères de jugement d'efficacité : Critère de jugement principal :

Référence	PRISMA36
	L'analyse principale a été réalisée sur la population <i>modified</i> ITT (mITT) correspondant aux patients pour lesquels le double aveugle n'a pas été compromis, ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude et pour lesquels étaient disponibles le score total PANSS à l'inclusion et au moins une évaluation post-inclusion. L'analyse a été réalisée sur chaque dose (75 mg et 100 mg) selon une méthode d'ajustement de Hommel afin de contrôler l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests. Un modèle à effets mixtes avec mesures répétées (MMRM) a été utilisé pour les patients de la population mITT avec : pays d'inscription, visite et le traitement reçu comme effets fixes, et le score total PANSS à l'inclusion comme co-variable. Plusieurs analyses de sensibilité ont été prévues au protocole et effectuées sur le critère de jugement principal : – au sein de la population per-protocol, – analyses de covariance (ANCOVA) utilisant les méthodes d'imputation multiple (<i>multiply imputed</i>) et OC (<i>observed cases</i>) : les facteurs fixes étaient le traitement administré et le pays, et la co-variable était le score total PANSS à l'inclusion. Critère de jugement secondaire Le critère de jugement secondaire de variation du score CGI-S a été testé selon une analyse hiérarchisée uniquement en cas de démonstration de supériorité de la rispéridone versus placebo pour chacune des doses sur le critère de jugement principal. La méthode d'analyse du critère de jugement secondaire a été similaire à celle de l'analyse principale avec un modèle à effets mixtes avec mesures répétées (MMRM) utilisé avec la variation moyenne du score CGI-S entre l'inclusion et la semaine 12 comme co-variable. Population d'analyse – population en intention de traiter modifiée (mITT) = population d'analyse principale = patients de la population ITT pour lesquels le double-aveugle n'a pas été compromis – population en intention de traiter (ITT) : tous les patients randomisés ayant reçus au moins une dose de traitement, avec au moins une valeur du score total PANSS post-inclusion disponible - population de tolérance : tous les patients randomisés ayant reçus au moins une dose de traitement, - population de tolérance modifiée (mSAF) : tous les patients randomisés ayant reçus au moins une dose de traitement pour lesquels le double-aveugle n'a pas été compromis

Résultats :

→ Effectifs

Un total de 438 patients a été inclus et randomisé en trois groupes dans la phase en double aveugle :

- 147 patients dans le groupe placebo
- 145 patients dans le groupe OKEDI (rispéridone) 75 mg ; parmi eux un patient n'a pas reçu le traitement à la suite d'un retrait de consentement.
- 146 patients dans le groupe OKEDI (rispéridone) 100 mg

A noter que 43 patients ont potentiellement eu une levée de l'aveugle suite à une erreur IWRS et ont été exclus de la population d'analyse mITT. Ces 43 patients avaient été randomisés comme suit : 13 dans le groupe placebo, 14 dans le groupe OKEDI (rispéridone) 75 mg et 16 dans le groupe OKEDI (rispéridone) 100 mg.

Au total, **concernant la population mITT sélectionnée pour l'analyse principale** (i.e. patients randomisés pour lesquels le double-aveugle n'a pas été compromis, ayant reçu au moins une dose de traitement, avec au moins une valeur du score total PANSS post-inclusion disponible), **celle-ci a été de 390 patients :**

- 132 patients dans le groupe placebo
- 129 patients dans le groupe OKEDI (rispéridone) 75 mg
- 129 patients dans le groupe OKEDI (rispéridone) 100mg

Au total, à la date d'analyse finale de mars 2019, 290 patients (66,2 %) ont terminé la phase en double-aveugle de l'étude : 88/147 (59,9 %) dans le groupe placebo, 107/145 (73,8 %) dans le groupe OKEDI (rispéridone) 75 mg et 95/146 (65,1 %) dans le groupe OKEDI (rispéridone) 100 mg. Les motifs d'interruption les plus fréquents de l'étude ont été :

- retrait du consentement : 20 patients (13,6 %) dans le groupe placebo, 14 patients (9,7 %) dans le groupe OKEDI (rispéridone) 75 mg et 23 patients (15,8 %) dans le groupe OKEDI (rispéridone) 100 mg.
- réponse clinique insuffisante : 15 patients (10,2 %) dans le groupe placebo, 6 patients (4,1 %) dans le groupe OKEDI (rispéridone) 75 mg et 9 patients (6,2 %) dans le groupe OKEDI (rispéridone) 100 mg et
- effets indésirables : 3 patients (2,0 %) dans le groupe placebo et 5 patients (3,4 %) dans les groupes OKEDI (rispéridone) 75 et 100 mg
- hospitalisation pour aggravation de la schizophrénie : 3 patients (2,0 %) dans le groupe placebo et 2 patients (1,4 %) dans le groupe OKEDI (rispéridone) 100 mg

Phase d'extension en ouvert :

Un total de 215 patients a participé à la phase d'extension en ouvert et a reçu au moins une dose de traitement : 147 patients ayant terminé l'étude PRISMA-3 et 41 patients *de novo*. Parmi eux, 161 patients (74,9 %) ont terminé l'étude. Une interruption de traitement a été rapportée par 22,6 % des patients du groupe rispéridone 75 mg et 26,9 % des patients du groupe rispéridone 100 mg. Les motifs d'interruption les plus fréquents ont été :

- Retrait du consentement (N=26 soit 12,1 %)
- Evénements indésirables (N=7 soit 3,3 %)

- Hospitalisation et aggravation de la schizophrénie (N=6 soit 2,8 %)

La durée moyenne de la phase d'extension en ouvert était de 365 jours.

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion les caractéristiques démographiques des patients ont été comparables entre les différents groupes de traitement. Il s'agissait pour deux-tiers des cas d'hommes (67 %) avec un âge moyen de 42 ans (40 ans dans le groupe placebo et 42,6 ans dans les groupes OKEDI 75 et 100 mg) souffrant de schizophrénie depuis 15,4 ans en moyenne (ET : 10,3 ans).

Le score total PANSS moyen et le score CGIS-S moyen à l'inclusion étaient respectivement de 96 et 5 dans les trois groupes.

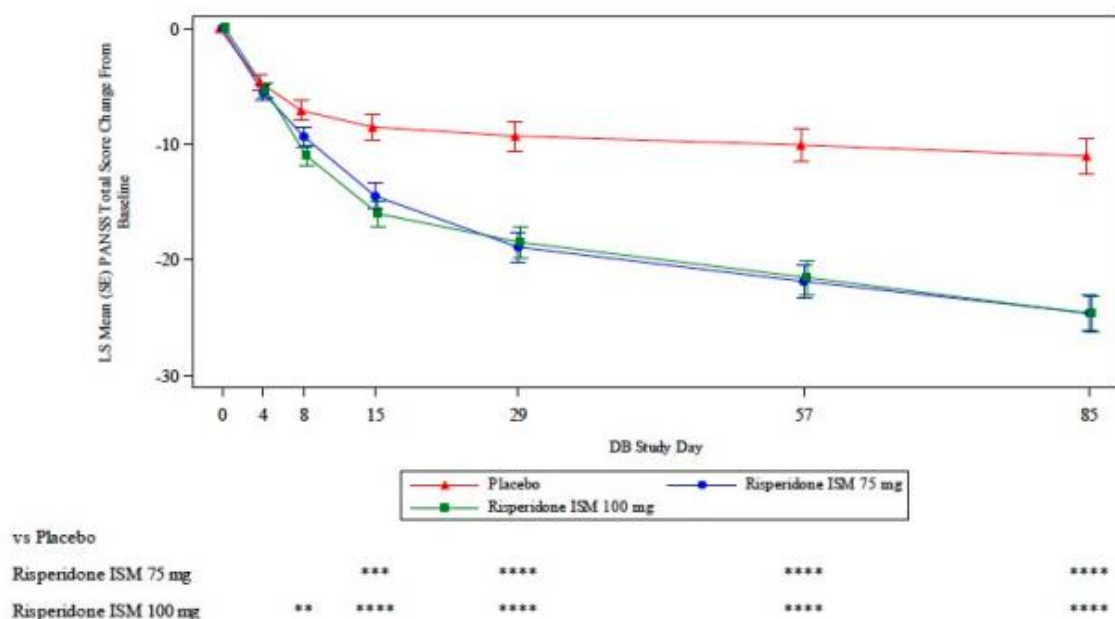
→ Critères de jugement principal : variation moyenne du score total PANSS entre l'inclusion et la semaine 12 (J85) (population mITT)

Au total, la supériorité de la rispéridone a été démontrée versus placebo sur la variation moyenne du score total PANSS entre l'inclusion et la semaine 12 (J85) avec les résultats suivants pour les deux doses :

- Rispéridone 75 mg : différence de -13,0 points (IC95% [-17,3 ; -8,8] ; $p < 0,0001$)
- Rispéridone 100 mg : différence de -13,3 points, (IC95% [-17,6 ; -8,9] ; $p < 0,0001$).

Tableau 1. Variation moyenne du score total PANSS entre l'inclusion et la semaine 12 (J85) (étude PRISMA-3 - population mITT)

	Groupe Placebo (N=132)	Groupe rispéridone 75 mg (N=129)	Groupe rispéridone 100 mg (N=129)
A J85			
Méthode des moindres carrés (ET), IC95%	-11,0 (1,56), IC95% [-14,1 ; -8,0]	-24,6 (1,51), IC95% [-27,5 ; -21,6]	-24,7 (1,54), IC95% [-27,7 ; -21,6]
Rispéridone injectable vs placebo			
Différence des moindres carrés (ET), IC95%		-13,6 (2,17), IC95% [-17,8 ; -9,3]	-13,6 (2,19), IC95% [-17,9 ; -9,3]
P value		<0,0001	<0,0001
Différence moyenne (ET), IC95%		-13,0 (2,19), IC95% [-17,3 ; -8,8]	-13,3 (2,21), IC95% [-17,6 ; -8,9]
CHW p value ajustée		<0,0001	<0,0001
Hommel p value ajustée		<0,0001	<0,0001



mITT: modified intent-to-treat; LS: least squares; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale; SE: standard error. Profile of LS Mean at each time point. Error bars represent SE. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

Figure 1. Variation moyenne du score total PANSS entre l'inclusion et la semaine 12 (J85) (étude PRISMA-3 - population mITT)

→ Critère de jugement secondaire hiérarchisé

La supériorité de la rispéridone ayant été démontrée *versus* placebo sur la variation moyenne du score total PANSS entre l'inclusion et la semaine 12 (J85), l'analyse hiérarchisée sur la variation moyenne du score CGI-S entre l'inclusion et la semaine 12 (J85) a été testée.

Au total, la supériorité de la rispéridone a été démontrée *versus* placebo sur la variation moyenne du score CGI-S entre l'inclusion et la semaine 12 (J85) avec les résultats suivants pour les deux doses :

- Rispéridone 75 mg : différence de -0,7 points (IC95% [-1,0 ; -0,5] ; $p < 0,0001$)
- Rispéridone 100 mg : différence de -0,7 points (IC95% [-1,0 ; -0,5] ; $p < 0,0001$)

→ Données d'efficacité issues de la phase d'extension à 12 mois

Un total de 215 patients a participé à la phase d'extension en ouvert et a reçu au moins une dose de traitement : 147 patients ayant terminé l'étude PRISMA-3 et 41 patients *de novo*. Parmi eux, 161 patients (74,9 %) ont terminé l'étude. A l'inclusion, le score total PANSS moyen était de 71, 3 points (70,7 pour le groupe rispéridone 75 mg et 72 pour le groupe rispéridone 100 mg).

Au total, la variation moyenne du score total PANSS entre l'inclusion dans la phase d'extension en ouvert et le 12ème mois a été pour les deux doses :

- Rispéridone 75 mg : différence de -10,3 points
- Rispéridone 100 mg : différence de -11,1 points

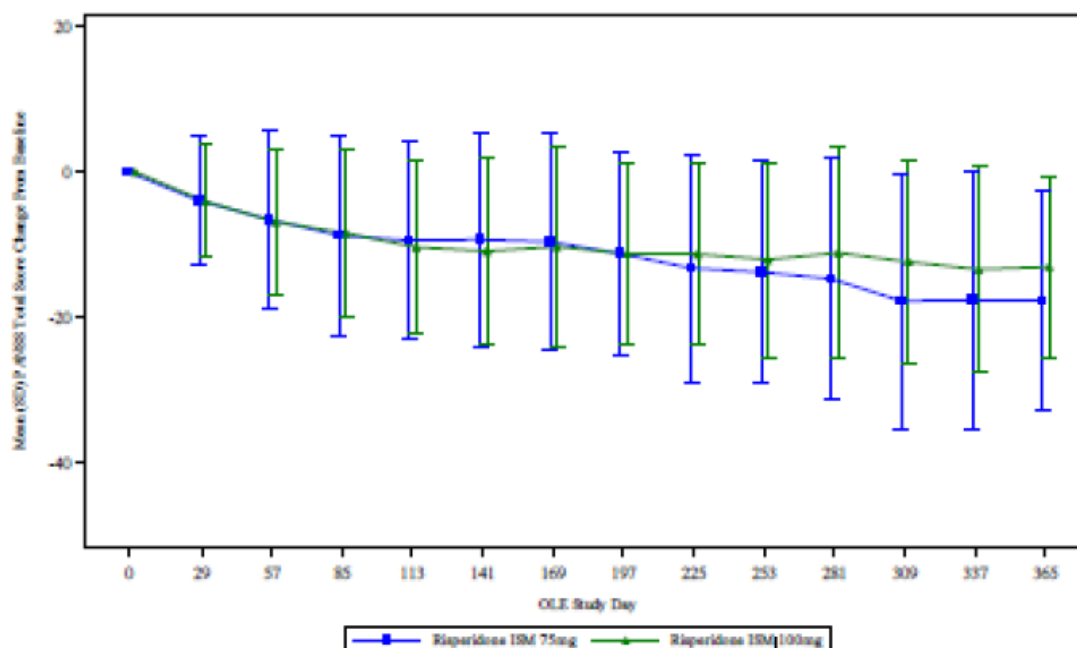


Figure 2. Variation du score total PANSS moyen entre l'inclusion dans la phase d'extension en ouvert et le 12ème mois (étude PRISMA-3 - population mITT)

6.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude PRISMA-3 en tant que critère de jugement secondaire exploratoire à l'aide du questionnaire HRQL. Aucune conclusion robuste ne pouvant être retenue sur ce critère, les résultats ne seront pas détaillés dans le présent avis.

6.3 Tolérance

6.3.1 Données issues de l'étude clinique PRISMA-3

➔ Exposition au traitement

Au total, la majorité des patients a reçu les trois doses de traitement étudié prévues au protocole :

- N = 93 soit 63,3 % des patients du groupe placebo
- N = 112 soit 77,8 % des patients du groupe OKEDI (rispéridone) 75 mg
- N = 99 soit 67,8 % des patients du groupe OKEDI (rispéridone) 100 mg

Au cours de la phase en double aveugle, la proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été plus importante dans les groupes rispéridone 100 mg (64,4 %) et rispéridone 75 mg (55,6 %) que dans le groupe placebo (44,2 %).

Les EI les plus fréquents ont été :

- les troubles psychiatriques : 9,0 % (N=13) et 8,9 % (N=13) dans les groupes rispéridone 75 mg et 100 mg respectivement et 12,2 % (N=18) dans le groupe placebo avec :
 - l'aggravation de la schizophrénie : 2,1 % (N=3) dans les groupes rispéridone 75 mg et 100 mg, et 5,4 % (N=8) dans le groupe placebo
 - insomnie : 2,8 % (N=4) et 4,1 % (N=6) dans les groupes rispéridone 75 mg et 100 mg respectivement et 4,1 % (N=6) dans le groupe placebo

- les troubles du système nerveux : 22,9 % (N=33) et 26 % (N=38) dans les groupes rispéridone 75 mg et 100 mg et 10,2 % (N=15) dans le groupe placebo avec :
 - maux de tête : 10,4 % (N=15) et 8,2 % (N=12) dans les groupes rispéridone 75 mg et 100 mg, et 3,4 % (N=5) dans le groupe placebo
 - akathisie : 4,2 % (N=6) et 7,5 % (N=11) dans les groupes rispéridone 75 mg et 100 mg, et 2,0 % (N=3) dans le groupe placebo
- les troubles gastrointestinaux : 11,8 % (N=17) et 6,8 % (N=10) dans les groupes rispéridone 75 mg et 100 mg respectivement et 10,2 % (N=15) dans le groupe placebo.
- les infections : 6,9 % (N=10) et 10,3 % (N=15) dans les groupes rispéridone 75 mg et 100 mg respectivement et 4,8 % (N=7) dans le groupe placebo.

A noter :

- une prise de poids a été rapportée par un nombre plus important de patients des groupes rispéridone 75 mg (N=10 soit 6,9 %) et rispéridone 100 mg (N=8 soit 5,5 %) que ceux du groupe placebo (N=3 soit 2,0 %).
- une augmentation de la prolactine sanguine a été rapportée par 13 patients (9,0 %) et 21 patients (14,4 %) des groupes rispéridone 75 mg et 100 mg respectivement *versus* aucun patient du groupe placebo.

Aucun événement indésirable ayant entraîné le décès n'a été rapporté au cours de la phase en double aveugle de l'étude.

Dans les groupes rispéridone 75 mg et 100 mg respectivement, les événements indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été :

- les troubles du système nerveux : 18,1 % (N=26) et 21,2 % (N=31) *versus* 7,5 % (N=11) dans le groupe placebo
- une hyperprolactinémie : 5,6 % (N=8) et 8,9 % (N=13) *versus* 0,7 % (N=1) dans le groupe placebo

6.3.1.1 Phase d'extension en ouvert de l'étude PRISMA-3 :

Pour rappel, un total de 215 patients atteints de schizophrénie a été inclus dans l'étude et traités pendant 12 mois :

- 174 patients de la phase principale en double aveugle de l'étude PRISMA-3
- 41 patients *de novo*

Parmi ces patients, 161 (74,9 %) ont terminé l'étude. Les arrêts de traitement ont principalement concerné le retrait du consentement, les événements indésirables, les perdus de vue et les hospitalisations à la suite d'une aggravation de la schizophrénie.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 69,8 % dans le groupe rispéridone 75 mg et 59,6 % dans le groupe rispéridone 100 mg. Les EI rapportés au cours de cette phase d'extension en ouvert ont été similaires à ceux rapportés au cours de la phase en double-aveugle avec principalement : hyperprolactinémie (9,5 % et 10,1 % dans les groupes rispéridone 75 et 100 mg respectivement), asthénie (6,0 % et 4,0 % dans les groupes rispéridone 75 et 100 mg respectivement).

6.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de OKEDI (rispéridone) (version 1.0 du 10 décembre 2021) a été transmis par le laboratoire. Aucun risque important n'a été identifié dans le PGR.

Les activités de pharmacovigilance de routine vont au-delà de la notification des effets indésirables et de la détection des signaux : le rapporteur du PRAC recommande d'ajouter les « erreurs médicamenteuses pendant les procédures de reconstitution et d'administration » à la liste des problèmes de tolérance à surveiller de près dans le cadre du PSUR.

6.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

6.3.4 Données issues du RCP

[...]

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans une étude clinique de phase III sont : prolactine sanguine augmentée (11,7 %), hyperprolactinémie (7,2 %), akathisie (5,5 %), céphalées (4,8 %), somnolence (4,1 %), poids augmenté (3,8 %), douleur au site d'injection (3,1 %) et sensations vertigineuses (3,1 %).

Cf. RCP pour plus de précisions, notamment sur les effets indésirables rapportés avec la rispéridone au cours des études cliniques et depuis la commercialisation.

7. Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités OKEDI 75 mg et 100 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée indiquées dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale. Ces spécialités sont des hybrides de la spécialité de référence RISPERDAL (rispéridone) 4 mg comprimé pelliculé.

Cette demande d'inscription repose essentiellement sur les résultats d'efficacité d'une étude de phase III (PRISMA-3 ou ROV-RISP-2016-01), de supériorité, contrôlée, comparative *versus* placebo, randomisée, double-aveugle, groupe parallèle et multicentrique chez des patients adultes atteints de schizophrénie avec exacerbation aiguë. L'objectif principal a été de démontrer la supériorité d'OKEDI (rispéridone en termes de réduction des symptômes (score PANSS) total à la semaine 12 chez des patients adultes atteints de schizophrénie avec exacerbation aiguë.

L'AMM de OKEDI (rispéridone) de type « médicament hybride » a été également obtenue notamment sur la base de deux études comparatives de biodisponibilité (ROV-RISP-2016-02 [BORIS]¹² et ROV-RISP-2020-01 [BORIS-2]), réalisées chez des patients médicalement stables atteints de schizophrénie et ayant conduit à établir la bioéquivalence de OKEDI (rispéridone LP) par rapport à la spécialité de référence RISPERDAL (rispéridone) 4 mg comprimé pelliculé¹³.

➔ Efficacité

Un total de 438 patients a été inclus et randomisé en trois groupes dans la phase en double aveugle : 147 dans le groupe placebo, 145 et 146 dans les groupes OKEDI (rispéridone) 75 mg et 100 mg respectivement. Parmi les 438 patients inclus dans l'étude randomisée (1 :1 :1), 290 patients (66,2 %)

¹² Carabias L, Llaudo J, Ayani I et al. A phase II study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of Risperidone ISM multiple intramuscular injections once every 4 weeks in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2018;33:79-87.

¹³ EPAR de OKEDI

ont terminé l'étude : 88 (59,9 %) dans le groupe placebo, 107 (73,8 %) dans le groupe OKEDI (rispéridone) 75 mg et 95 (65,1 %) dans le groupe OKEDI (rispéridone) 100 mg.

A l'inclusion les caractéristiques démographiques des patients ont été comparables entre les différents groupes de traitement. Il s'agissait majoritairement d'hommes (67 %) avec un âge médian de 42 ans souffrant de schizophrénie depuis 15,5 ans en moyenne. Le score total PANSS moyen et le score CGIS-S moyen à l'inclusion étaient respectivement de 96 et 5 dans les trois groupes.

Au total, la supériorité de OKEDI (rispéridone) par rapport au placebo a été démontrée en termes de variation moyenne du score total PANSS entre l'inclusion et à 12 semaines (critère de jugement principal) dans la population mITT :

- Groupe rispéridone 75 mg : -13,0 points (IC95% [-17,3 ; -8,8] ; $p < 0,0001$)
- Groupe rispéridone 100 mg : -13,3 points, (IC95% [-17,6 ; -8,9] ; $p < 0,0001$).

La supériorité de OKEDI (rispéridone) versus placebo a également été démontrée sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de variation moyenne du score de l'échelle CGI-S entre l'inclusion et à 12 semaines :

- Groupe rispéridone 75 mg : différence de -0,6 points (IC95% [-0,9 ; -0,4] ; $p < 0,0001$)
- Groupe rispéridone 100 mg : différence de -0,7 points (IC95% [-0,9 ; -0,4] ; $p < 0,0001$)

Les données issues de la phase d'extension en ouvert à un an suggèrent un maintien du score PANSS avec une différence de -10,3 à -11,1 points selon la dose de rispéridone.

➔ Tolérance

Les données analysées n'ont pas mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance particuliers par rapport à ceux déjà connus pour la rispéridone. Les EI les plus fréquents au cours de la période en double-aveugle de 12 semaines ont été :

- L'aggravation de la schizophrénie : 2,1 % (dans les groupes rispéridone 75 mg et 100 mg, et 5,4 % dans le groupe placebo)
- Maux de tête : 10,4 % et 8,2 % dans les groupes rispéridone 75 mg et 100 mg, et 3,4 % dans le groupe placebo
- akathisie : 4,2 % et 7,5 % dans les groupes rispéridone 75 mg et 100 mg, et 2,0 % dans le groupe placebo
- les infections : 6,9 % et 10,3 % dans les groupes rispéridone 75 mg et 100 mg respectivement et 4,8 % dans le groupe placebo.

A noter :

- une prise de poids a été rapportée par un nombre plus important de patients des groupes rispéridone 75 mg (N=10 soit 6,9 %) et rispéridone 100 mg (N=8 soit 5,5 %) que ceux du groupes placebo (N=3 soit 2,0 %).
- une augmentation de la prolactine sanguine a été rapportée par 13 patients (9,0 %) et 21 patients (14,4 %) des groupes rispéridone 75 mg et 100 mg respectivement versus aucun patient du groupe placebo.

→ Discussion

Au total, la supériorité d'OKEDI (rispéridone), poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée a été démontrée uniquement *versus* placebo sur la variation du score total PANSS (critère de jugement principal) et le score CGI-S avec une quantité d'effet modérée sur une courte durée (12 semaines).

Ces résultats sont limités par les éléments suivants :

- l'absence de données d'efficacité comparatives *versus* comparateur actif ; les données disponibles *versus* placebo ne permettent pas de situer OKEDI (rispéridone) par rapport aux autres antipsychotiques injectables en forme à libération prolongée pouvant être administrées chez les patients pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale (dont la rispéridone LP injection bimensuelle et la paliperidone LP) ayant démontré leur non-infériorité *versus* comparateur actif,
- les données d'efficacité comparatives portant uniquement sur le contrôle de la symptomatologie de la maladie à court terme (12 semaines) chez des patients atteints de schizophrénie avec exacerbation aigue ; aucune donnée comparative dans la prévention des rechutes en traitement d'entretien n'est disponible,
- l'analyse principale a été réalisée dans la population modifiée ITT pouvant induire un biais dans la quantification de l'effet réel du traitement,
- les limites en termes de transposabilité aux patients français, l'étude ayant été réalisée dans 26 centres uniquement aux Etats-Unis et en Ukraine
- les taux d'attrition importants observés dans l'étude : 26,2 % et 34,9 % dans les groupes OKEDI 75 mg et 100 mg respectivement pouvant induire un biais dans la quantification de l'effet réel du traitement,
- l'absence de données permettant d'évaluer la nécessité de supplémentation par rispéridone orale en début de traitement par rapport à un comparateur actif à longue durée d'action, le schéma de l'étude ayant interdit la prescription concomitante de rispéridone orale,
- l'absence de données robustes de qualité de vie
- l'absence de données comparatives en termes d'observance par rapport aux autres formulations à base de rispéridone (dont rispéridone en injection bimensuelle) actuellement disponibles,

Aucun nouveau signal de tolérance supplémentaire par rapport au profil de tolérance déjà connu de la rispéridone n'a été rapporté.

Compte tenu des données d'efficacité uniquement *versus* placebo, de la bioéquivalence établie par rapport à la spécialité RISPERDAL 4 mg comprimé pelliculé (rispéridone) et du profil de tolérance rapporté, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de OKEDI (rispéridone) sur la morbi-mortalité. Aucun impact sur la qualité de vie n'a été démontré en l'absence de donnée robuste. De même, l'impact supplémentaire de OKEDI (rispéridone) en termes d'observance au regard de son schéma d'administration (injection intramusculaire mensuelle) n'a pas été démontré.

Aucun impact supplémentaire de OKEDI (rispéridone) sur l'organisation des soins actuelle, notamment en nombre d'hospitalisations nécessaires au suivi, n'a été démontré.

En conséquence, OKEDI (rispéridone) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

8. Place dans la stratégie thérapeutique

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie. Ils sont utilisés dans le traitement de la phase aiguë et en traitement d'entretien dans la prévention des rechutes.

Le choix de l'antipsychotique tient compte de la réponse aux traitements reçus antérieurement, du profil de tolérance des antipsychotiques et de la susceptibilité individuelle du patient aux effets indésirables. Les antipsychotiques de seconde génération sont recommandés en première intention car ils disposent d'une meilleure tolérance que celle des antipsychotiques de première génération. La monothérapie antipsychotique doit être privilégiée.

Un abord multidimensionnel des patients souffrant de schizophrénie est nécessaire. Les traitements médicamenteux doivent être associés à des psychothérapies individuelles ou de groupe, à des prises en charge institutionnelles ou familiales et à des interventions sociales.

La prescription d'une forme injectable longue durée d'action peut être envisagée lorsque le patient exprime une préférence pour ce type de traitement et/ou lorsque des difficultés de maintien de l'observance sont présents chez les patients suffisamment stabilisés par traitement oral lors de la phase initiale du traitement.

Place d'OKEDI (rispéridone) dans la stratégie thérapeutique :

Les spécialités OKEDI (rispéridone LP) poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée constituent une alternative thérapeutique dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale.

9. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

9.1 Service Médical Rendu

- ➔ La schizophrénie est une maladie sévère compte tenu du handicap qu'elle entraîne, de l'âge de début (fin de l'adolescence, adulte jeune) et de son retentissement personnel, social, familial ou professionnel. Son évolution est le plus souvent chronique, du fait de symptômes résiduels ou de rechutes, fréquentes dans la maladie. Elle est souvent associée à de nombreuses comorbidités psychiatriques et somatiques.
- ➔ OKEDI (rispéridone) 75 mg et 100 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée est un traitement à visée préventive des récurrences à long terme de la schizophrénie.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de OKEDI (rispéridone) est important dans le traitement de la schizophrénie chez les patients adultes pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale.
- ➔ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ➔ Les spécialités OKEDI (rispéridone LP) poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée constituent une alternative thérapeutique dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la prévalence élevée de la schizophrénie.
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse partielle au besoin identifié avec :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité,
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie et en termes d'observance au regard de son schéma d'administration (injection intramusculaire mensuelle),
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,

OKEDI (rispéridone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte-tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OKEDI (rispéridone) est important dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données d'efficacité reposant uniquement sur une étude réalisée versus placebo en traitement de la rechute aiguë de la schizophrénie ayant par ailleurs plusieurs limites soulevées (population d'analyse sélectionnée, posologie de la titration en rispéridone chez les patients naïfs différente de celle validée par le RCP, taux d'attrition importants...),
- de l'absence de données d'efficacité versus comparateur actif permettant de positionner le médicament dans la stratégie thérapeutique, dans un contexte où les autres alternatives thérapeutiques en forme à libération prolongée pouvant être administrées chez les patients pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale (*i.e.*, rispéridone LP injection bimensuelle ou paliperidone LP) ont démontré leur non-infériorité versus comparateur actif,

mais prenant en compte

- la bioéquivalence établie avec la spécialité de référence RISPERDAL 4 mg (rispéridone) comprimé pelliculé,
- le profil de tolérance connu de la rispéridone,
- l'intérêt à disposer de formulations galéniques permettant un schéma d'administration différent,

la Commission considère que OKEDI (rispéridone) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence RISPERDAL 4 mg (rispéridone) comprimé pelliculé.

9.3 Population cible

L'introduction de OKEDI (risperidone) dans la stratégie thérapeutique de la schizophrénie n'est pas de nature à modifier la population cible des patients pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont déjà été établies avec la rispéridone orale et relevant d'un traitement par risperidone injectable.

10. Recommandations de la Commission

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 1er juillet 2022 Date d'examen : 21 septembre 2022 Date d'adoption : 5 octobre 2022 Date d'audition du laboratoire : 23 novembre 2022 Date d'adoption : 7 décembre 2022
Présentations concernées	OKEDI 75 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée – Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 302 487 4 4) OKEDI 100 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée – Boîte de 1 seringue préremplie (CIP : 34009 302 487 5 1)
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Demandeur	ROVI
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 14 février 2022
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	N05AX08

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire